

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25115001

研究課題名(和文)多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理

研究課題名(英文)Principles of memory dynamics elucidated from a diversity of learning systems

研究代表者

齊藤 実(SAITOE, Minoru)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・基盤技術研究センター長

研究者番号：50261839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 190,600,000円

研究成果の概要(和文)：本領域では、記憶に焦点を当て、無脊椎動物、脊椎動物モデルの特長を生かすことで記憶情報の流動性と記憶機構の内的・外的状況に応じた変化を生み出す共通原理を明らかにしてきた。総括班では毎年班会議などで班員間の情報交換を行い、各種ワークショップ、国際シンポジウム、若手シンポジウムなどを企画・開催した。結果として無脊椎動物が脊椎動物に共通した、例えば記憶情報のコーディング様式、モノアミン作動性神経の役割や作用機序、記憶回路構築などについて得られた数多くの知見を、成果の発信性が高い雑誌、神経科学の主要雑誌に発表した。

研究成果の概要(英文)：Memory is dynamic and memory mechanism is changed depending on internal and external condition. In our research area, we have studied how such dynamics of memory and plasticity of memory mechanisms occur. To this end we employed a combination of different animal models, each of which has useful phenotypes and methodological advantages in areas of memory research. We had annual meetings, workshops and international symposium to exchange our findings and promote discussion timely. We also had young scientists symposium to give a chance to young scientists to appeal their findings and significance of their research. Accordingly, we have identified memory principle commonly used in most organisms, as well as mechanism that are specific to a particular organism. Hence, we have made great advances in the concept of memory dynamism and results from our research area have been published in number of prestige and high impact journals.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶 動物モデル 神経回路 流動性

1. 研究開始当初の背景

記憶情報は感覚情報から変換されるときだけでなく、その後も質的・空間的变化を起こしていること、さらに学習記憶機構も内的・外的環境に応じて可塑的に変化することが明らかとなってきた。こうした記憶情報の変化と記憶機構の変換を「記憶ダイナミズム」として捉え、その実体を解明するため、新学術領域「分子行動学」(H20-24)で開発された解析技術と学術的知見を、多様なモデル動物の傑出した学習記憶システムに導入し成果を集約統合する環境が整った。

2. 研究の目的

記憶情報は感覚情報から変換されるときのみならず、長期記憶への安定化や保存状態においてさえ質的・空間的に変化すること、さらに学習記憶機構も固定化されてはならず、内的・外的環境に応じて可塑的に変化することが明らかとなってきた。こうした記憶情報・記憶機構が示す動性(記憶ダイナミズム)の原理の解明が、学習記憶機構の本質を理解するための新たなテーゼとして提出されたが、その解析は従来の学習前・学習後の事象の比較を中心としたアプローチからは困難であった。

新学術領域「分子行動学」(H20-24 領域代表 飯野雄一)では例えば課題遂行中の線虫の神経活動を1細胞レベルで調べるイメージング解析系と併せて、多様な分子機能動態の可視化を可能にする遺伝子コード型プローブも開発された。また各モデル動物で特徴的な学習記憶行動の分子神経機構の解明も進展した。これまでもモデル動物が持つ傑出した特徴を生かした重要な発見(例えばショウジョウバエから自然免疫やホメオティック遺伝子が、線虫から細胞死やRNA干渉)がなされ、それを契機として新たな学術領域が興り共通原理が見出されてきた。本研究領域は新学術領域「分子行動学」で得られた技術的アドバンテージと学術的背景をこれまで困難であった「記憶ダイナミズム」の原理解明の契機と捉え、新しい研究機軸として提案するものである。

計画研究では線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスといった多様なモデル動物を用いて、1)これまで困難であった学習記憶行動をアウトプットとしたリアルタイム解析、光遺伝学などによる神経・回路操作技術を駆使し、記憶情報や記憶機構の変換ダイナミズムを担う細胞レベル・領域間回路レベルでの解剖学・生理学的変化を捉え、2)行動遺伝学・生理遺伝学的検証を行いこうした変換が興る仕組み(共通原理)を分子レベルで明らかにすると共に、3)各モデル動物が持つ学習記憶システムの独自性を見出

す。公募研究では対象とする動物の範囲を広げ共通原理の妥当性を検証すると共に、「記憶ダイナミズム」に影響を与え得る睡眠、摂食、生殖、概日リズム、動機づけ、社会性などを対象とした研究、数理工学モデルでの理論的研究を対象を拡げ、計画研究との相補性を担保すると共に、相互作用による領域の発展を狙う。

総括班では5年間という研究領域の設定期間内で、計画研究・公募研究が掲げる目標の円滑な遂行、各研究の有機的な結合の誘導、研究成果の国民に向けた発信を行い、領域成果を日本発の研究機軸として世界にアピールする。このため研究運営委員会、研究企画委員会、研究支援委員会、研究管理委員会、評価委員会を設置して活動する。

3. 研究の方法

上記の研究運営委員会、研究企画委員会、研究支援委員会、研究管理委員会、評価委員会が下記に示す活動を行う。

(1) 研究運営委員会

領域運営の協議：各委員会を束ねる分担研究者および総括班代表者と適宜参集が可能な近隣の連携研究者で構成する。領域研究全体の運営計画を立案し、進行状況に応じて最大の成果が得られるよう柔軟に対応する。

若手研究者の育成：学習記憶研究は世界的にも研究が活発な分野であるが、若手研究者に自身の研究成果を論文・学会以外にも広く、他の研究者に向けて発表する機会を与えることが必要となる。そこで国内外で若手研究者に発表の機会や研究交流を与える機会を企画、提供する。

(2) 研究企画委員会

班員間の情報交換、共同研究の推進、研究成果の底上げ：既存の学問の枠を超えた新領域を形成するためには、バックグラウンドを異にする研究者が出会い、さらには議論を重ねて研究対象に関する真の相互理解を得、有益な研究に結実させるための継続的な連絡が必須である。このための環境を構築する。

アウトリーチ活動の推進：将来の科学を担う若い学生に研究の醍醐味を知らせることは研究者集団の重要な使命であると考えられる。そこで実際の研究者から先端の話聞き、研究現場を見せ、体験させる。

(3) 研究支援委員会

共通機器の最適化とリソース開発：各研究者の研究要求に基づいたイメージング解析が行えるよう、研究支援委員会で管理する共通実験機器の最適化を進める。また蛍光プローブの紹介や提供を行う。

技術支援講習会を開催：研究支援委員会が管理する先端機器の共同利用やリソースの利用を促すことは研究の発展だけでなく、共同研究の促進に繋がる。

(4) 研究管理委員会

広報活動の推進：閉ざされた研究では科学研究費補助金の研究領域として優れた研究が進められていても波及効果が期待できない。広報活動により国内外に領域の成果を発信する。

研究成果の取りまとめ：研究費を措置されて行う研究であるから当然であるが、上記の広報の観点からも成果取りまとめを重視する。

(5) 研究評価委員会：外部有識者で構成

研究進捗方向性に助言を与える：研究当事者では客観的な研究の方向の判断が難しいことがあり、当初設定した目的から領域の研究進行が外れる可能性がある。

研究成果の底上げ：例えばトップジャーナルの元編集者からのアドバイスを受けることにより、研究成果を出来るだけ高いレベルで発表することは、日本発の研究成果を世界に向けてアピールするに大いに役立つ。

4. 研究成果

各種委員会により以下の活動を行った。

(1) 研究運営委員会

適宜委員が集まり、班会議、ワークショップ、国際シンポジウムやアウトリーチ活動の立案を行った。また若手研究者の育成を目的に、他の新学術領域と若手シンポジウムの開催を計画した。その他適宜領域運営に必要な事項の相談を行った。

(2) 研究企画委員会

班会議、ワークショップ、シンポジウムの開催・運営を行った。班会議は毎年行い、平成27年度には国際シンポジウムと数理シンポジウムを開催し、平成29年度には国際シンポジウムと国際ワークショップを開催した。また適宜国内でワークショップを企画開催した。

(3) 研究支援委員会

共通機器として二光子レーザー顕微鏡を東京都医学総合研究所に、小動物用 fMRI を東京大学・新領域創成科学研究科に設置した。適宜利用講習会を開催すると共に、領域ニュースなどで新しく開発された分子プローブなどの紹介を行った。

(4) 研究管理委員会

研究成果をとりまとめ、広報活動の推進、各研究成果の発信を行うため、領域のインターネットホームページを作成し、適宜これをア

ップデートした。また領域ニュースを発行することで、領域外の研究者にも領域からの情報発信を行った。

(5) 研究評価委員会

外部識者に評価委員となって頂き、班会議、シンポジウムで発表した研究成果を中心に、領域としての成果や方向性について意見を伺った。伺った意見を参考に運営委員会で計画の見直しや改善を行った。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計123件)

1. Abdou, K., Shehata, M., Choko, K., Nishizono, H., Matsuo, M., Muramatsu, S., and *Inokuchi, K. (2018). Synapse-specific representation of the identity of overlapping memory engrams. *Science*. In press. 査読有
2. Li, X., Ishimoto, H., and *Kamikouchi, A. (2018). Auditory experience controls the maturation of song discrimination and sexual response in *Drosophila*. *Elife* 7. 査読有
doi: 10.7554/eLife.34348.
3. Yamazaki, D., Hiroi, M., Abe, T., Shimizu, K., Minami-Ohtsubo, M., Maeyama, Y., Horiuchi, J., and *Tabata, T. (2018). Two Parallel Pathways Assign Opposing Odor Valences during *Drosophila* Memory Formation. *Cell Rep.* 22, 2346–2358. 査読有
doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.012.
4. *Ueno, K., Suzuki, E., Naganos, S., Ofusa, K., Horiuchi, J., and *Saitoe, M. (2017). Coincident postsynaptic activity gates presynaptic dopamine release to induce plasticity in *Drosophila* mushroom bodies. *Elife* 6. 査読有
doi: 10.7554/eLife.21076.
5. Kitanishi, T., and *Matsuo, N. (2017). Organization of the Claustrum-to-Entorhinal Cortical Connection in Mice. *J. Neurosci.* 37, 269–280. 査読有
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016.
6. Hirano Y, Ihara K, Masuda T, Yamamoto T, Iwata I, Takahashi A, Awata H, Nakamura N, Takakura M, Suzuki Y, Horiuchi J, Okuno H, Saitoe M*. (2016). Shifting transcriptional machinery is required for long-term memory maintenance and modification in *Drosophila* mushroom bodies. *Nat Commun.* 7, 13471. 査読有
doi: 10.1038/ncomms13471.
7. Fujiwara, M., Aoyama, I., Hino, T., Teramoto, T., and Ishihara, T. (2016). Gonadal Maturation Changes Chemotaxis Behavior and Neural Processing in the Olfactory Circuit of *Caenorhabditis elegans*.

- Curr. Biol.* 26, 1522–1531. 査読有
doi:10.1016/j.cub.2016.04.058
8. Yabuki, Y., Koide, T., Miyasaka, N., Wakisaka, N., Masuda, M., Ohkura, M., Nakai, J., Tsuge, K., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., and *Yoshihara, Y. (2016). Olfactory receptor for prostaglandin F2 α mediates male fish courtship behavior. *Nat. Neurosci.* 19, 897–904. 査読有
doi: 10.1038/nn.4314.
 9. Matsuno M, Horiuchi J, Yuasa Y, Ofusa K, Miyashita T, Masuda T, Saitoe M*. (2015). Long-term memory formation in *Drosophila* requires training-dependent glial transcription. *J Neurosci* 35, 5557-5565. 査読有
doi: 10.1523/JNEUROSCI.3865-14.2015.
 10. Yamazaki, D., Horiuchi, J., Ueno, K., Ueno, T., Saeki, S., Matsuno, M., Naganos, S., Miyashita, T., Hirano, Y., Nishikawa, H., Taoka, M., Yamauchi, Y., Isobe, T., Honda, Y., Kodama, T., Masuda, T., and *Saitoe, M. (2014). Glial Dysfunction Causes Age-Related Memory Impairment in *Drosophila*. *Neuron* 84, 753–763. 査読有
doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.039.
 11. Ohno, H., Kato, S., Naito, Y., Kunitomo, H., Tomioka, M., and *Iino, Y. (2014). Role of synaptic phosphatidylinositol 3-kinase in a behavioral learning response in *C. elegans*. *Science* 345, 313–7. 査読有
doi: 10.1126/science.1250709.

〔学会発表〕(計 153 件)

1. 齋藤 実, 飯野雄一 記憶を作り出す分子と細胞ネットワーク ConBio2017 第40回日本分子生物学会年会(2017)
2. 齋藤 実 ショウジョウバエ微小脳による記憶回路動作機構の分子生理学的解析 第40回日本神経科学学会(2017)
3. 上野耕平, 齋藤 実 共役入力を受けた後シナプス神経細胞はシナプス前終末cGMP/リアノジン受容体シグナルを活性化しドーパミンを放出する 第40回日本神経科学学会(2017)
4. 長野慎太郎, 齋藤 実 電気化学的手法を用いたショウジョウバエの脳内モノアミン放出のリアルタイム定量解析 第40回日本神経科学学会(2017)
5. 松野元美, 堀内純二郎, 増田朋子, 大房京子, 齋藤 実 加齢性長期記憶障害は記憶固定時のドーパミン神経の過剰活性化による 第40回日本神経科学学会(2017)
6. 宮下知之, 村上佳奈子, 齋藤 実 グリアのグルタミン酸小胞放出はショウジョウバエの連合学習に必要な嫌悪情報を伝達する 第40回日本神経科学学会(2017)
7. 松野元美, 堀内純二郎, 大房京子, 増田朋子, 齋藤 実 加齢体では繰り返し学習後の神経細胞過興奮により長期記憶が障害される 第39回日本分子生物学会年会(2016)
8. 村上佳奈子, 宮下知之, 菊池絵美, 宮地孝明, 森山芳則, 齋藤 実 グリア細胞からの小胞性グルタミン酸放出は連合学習に必要である 第39回日本分子生物学会年会(2016)
9. 長野慎太郎, 平野恭敬, 齋藤 実 空腹によるドーパミンシグナルの活性化がショウジョウバエの匂い学習を亢進する 第39回日本分子生物学会年会(2016)
10. 齋藤 実 ドーパミン放出の標的細胞による新たなゲーティング機構 第46回日本神経精神薬理学会シンポジウム(2016)
11. 宮下知之, 齋藤 実 ”繰り返し学習の休息は長期記憶符号化神経細胞においてc-fos/creb 転写サイクル生成のために必要である” 第38回日本分子生物学会年会(2015)
12. 上野耕平, 齋藤 実 “Presynaptic dopamine release is gated by postsynaptic activity in *Drosophila* brain” 第38回日本神経科学大会(2015)
13. 齋藤 実, 本多祥子 各種モデル動物による記憶過程の可視化 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会(2015)
14. 上野耕平, 齋藤 実 "Dopamine release is gated by coincident stimulation of mushroom body neurons to establish plasticity" 第37回日本分子生物学会年会(2014)
15. 松野元美, 堀内純二郎, 齋藤 実 “Aging reduces glial protection from memory-induced cell death” 第37回日本分子生物学会年会(2014)
16. 長野慎太郎, 上野耕平, 川端有紀, 齋藤 実 “The mechanisms of learning dependent odor preference changes following olfactory conditioning” 日本神経科学大会(2014)
17. 宮下知之, 齋藤 実 “Formation of c-fos/CREB transcription cycle during spaced training” 日本神経科学大会(2014)

〔図書〕(計 20 件)

1. 平野恭敬, 齋藤 実 (2017) 高次脳機能に関わる転写因子「基礎分子生物学：遺伝子発現制御機構 クロマチン，転写制御，エピジェネティクス」18章1節 東京化学同人
2. Saitoe M, Saeki S, Hirano Y, Horiuchi J. Age-related memory impairment in *Drosophila*. *Behavioral Genetics of the Fly*. 177-182. (Cambridge Univ press). 2014
3. Hirano Y, Saitoe M (2014). Hunger-driven

modulation in brain functions. *Brain Nerve*.
66, 41-48.

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：リアノジン受容体活性化剤及びその利用

発明者：上野耕平、齊藤 実、平井志伸、岡戸晴生

権利者：公益財団法人東京都医学総合研究所

種類：特許

番号：特願 2017-221312

出願年月日：平成 29 年 11 月 16 日

国内外の別： 国内

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://memory-dynamism.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 実 (SAITOE, Minoru)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・基盤技術研究センター長

研究者番号：50261839

(2)研究分担者

多羽田 哲也 (TABATA, Tetsuya)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：10183865

久恒 辰博 (HISATSUNE, Tatsuhiko)

東京大学・新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：10238298

佐藤 守俊 (SATO, Moritoshi)

東京大学・総合文化研究科・教授

研究者番号：00323501

(3)連携研究者

飯野 雄一 (IINO, Yuichi)

東京大学・理学系研究科・教授

研究者番号：40192471

吉原 良浩 (YOSHIHARA, Yoshihiro)

理化学研究所・脳科学総合研究センター・

システム分子行動学研究チーム・チームリ

ーダー

研究者番号：20220717

上川内 あづさ (KAMIKOUCHI, Azusa)

名古屋大学・理学研究科・教授
研究者番号：00525264

石原 健 (ISHIHARA, Takeshi)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：10249948

井ノ口 馨 (INOKUCHI, Kaoru)

富山大学・医学薬学研究部・教授

研究者番号：20318827

松尾 直毅 (MATSUO, Naoki)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10508956

(4)研究協力者

なし